

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 : STYLE DE VIE OU MÉDICAMENTS ?

A.J. SCHEEN (1), M.R. LETIEXHE (2), PH. ERNEST (3)

RÉSUMÉ : L'Organisation Mondiale de la Santé a prôné la mise sur pied d'approches de prévention du diabète de type 2, au vu de l'"épidémie galopante" de la maladie et de sa relation étroite avec celle de l'obésité. Des études d'intervention, en Chine ("Da-Qing Study"), en Europe ("Malmö study", "Finnish Diabetes Prevention Study") et aux Etats-Unis ("Diabetes Prevention Program"), ont montré que les mesures hygiéno-diététiques sont capables de réduire d'environ 50 % la survenue d'un diabète de type 2 chez les sujets à risque. Diverses interventions pharmacologiques ont également apporté la preuve de leur efficacité pour prévenir le diabète de type 2, mais généralement avec des réductions moins importantes, de l'ordre de 25 à 35 %. C'est le cas pour la metformine, l'acarbose, l'orlistat ou encore divers inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Après la description de résultats prometteurs avec la troglitazone, de grandes études prospectives sont actuellement en cours testant l'efficacité, dans cette indication spécifique, de la rosiglitazone et de la pioglitazone, deux médicaments insulinosensibilisateurs de la famille des thiazolidinediones. Nous décrirons brièvement les principaux résultats des études de prévention du diabète de type 2 chez les sujets à risque, que ce soit en raison d'une obésité, d'une diminution de la tolérance au glucose et/ou d'une hypertension artérielle.

Si le diabète de type 2 est une maladie le plus souvent génétiquement déterminée, son apparition est accélérée par des facteurs environnementaux, parmi lesquels la suralimentation et la sédentarité. Ceci explique la forte augmentation de la prévalence de cette maladie, à tel point que l'Organisation Mondiale de la Santé n'hésite plus à parler de véritable épidémie (1, 2). L'obésité représente un facteur de risque majeur de développement du diabète de type 2, en particulier lorsque la distribution de la masse grasse est à prédominance abdominale et lorsqu'il existe des antécédents familiaux de diabète. Il est donc possible de dépister assez aisément les sujets à risque de développer un diabète de type 2 (3). Chez ceux-ci, il est crucial de mettre au point des stratégies de prévention si l'on veut enrayer l'épidémie de cette maladie et réduire le coût énorme de ses complications (1, 4-6). Deux types d'approches peuvent être proposés : des interventions fondées sur des modifications du style de vie (7) et des interventions faisant appel à des approches pharmacologiques (8) (fig. 1).

PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES : LIFESTYLE CHANGES OR PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS ?

SUMMARY : The World Health Organisation strongly recommends strategies for the prevention of type 2 diabetes, knowing the epidemics of the disease and its strong association with that of obesity. Several intervention studies, in China ("Da-Qing Study"), in Europe ("Malmö study", "Finnish Diabetes Prevention Study") and in the United States ("Diabetes Prevention Program"), showed that lifestyle change are able to reduce by around 50 % the incidence of type 2 diabetes in at risk individuals. Various pharmacological approaches have also proven their efficacy in preventing type 2 diabetes, but in most cases with less impressive reductions, between 25 % and 35 %. It is the case for metformin, acarbose, orlistat or various inhibitors of the renin-angiotensin system. After the report of promising results with troglitazone, large prospective studies are ongoing to test the efficacy of rosiglitazone and pioglitazone in such an indication, two insulinsensitizers of the thiazolidinedione family. We will briefly described the main results of intervention studies to prevent type 2 diabetes in at risk subjects, because of the presence of obesity, impaired glucose tolerance and/or arterial hypertension.

KEYWORDS : Acarbose - Diabetes mellitus - Diet - Exercise - Impaired glucose tolerance - Metformin - Orlistat - Prevention

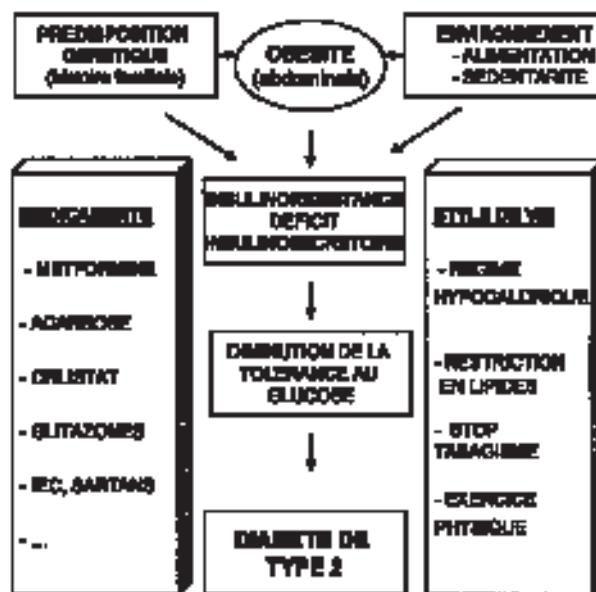


Fig. 1. Schéma de l'histoire naturelle du diabète de type 2 et moyens d'intervention pour prévenir l'apparition de la maladie.

APPROCHES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

De grandes études épidémiologiques, dont la "Nurse's Health Study" aux Etats-Unis (9), ont montré que le style de vie est un facteur susceptible d'influencer de façon majeure la survenue d'un diabète de type 2 : plusieurs facteurs de risque ont été individualisés dont l'alimentation,

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Service de Médecine interne générale, Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine.
(2) Chef de Clinique adjoint, (3) Médecin Chercheur clinicien, Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman.

la sédentarité, le tabagisme, etc. Dans cette étude, l'influence de l'excès pondéral apparaît majeure : ainsi, le risque relatif de développer un diabète de type 2 passe de 1 pour un indice de masse corporelle ou IMC $< 23 \text{ kg/m}^2$ à 38,8 pour un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$. Plusieurs études ont montré que les simples modifications du style de vie, privilégiant la restriction calorique et la pratique régulière d'une activité physique, sont capables de réduire de façon significative l'incidence de conversion de la simple diminution de la tolérance au glucose à un diabète de type 2 avéré. Un tel effet protecteur a été démontré aussi bien dans une population suédoise, dans l'étude de Malmö (réduction du risque relatif ou RRR = - 63 %, $p < 0,003$) (10), que dans une population asiatique, dans l'étude Da Quing réalisée en Chine (RRR = - 42 %, $p < 0,005$) (11). Il faut cependant noter que ces premiers résultats spectaculaires ont été obtenus dans des études non parfaitement contrôlées puisque les modalités thérapeutiques n'avaient pas été réparties de façon aléatoire.

La "Finnish Diabetes Prevention Study" (12) est la première étude à avoir réparti au hasard des sujets à risque ($n = 522$ avec IMC moyen de 31 kg/m^2 et diminution de tolérance au glucose) dans un groupe d'intervention et un groupe témoin. L'intervention consistait en des conseils individualisés visant à obtenir un amaigrissement d'au moins 5 % du poids initial, par une modification de l'alimentation (suivi diététique à raison de 7 séances la première année puis 4 fois par an) et une augmentation de l'activité physique (au moins 30 min par jour, avec un programme structuré, individualisé et supervisé). L'incidence cumulée de diabète, après 4 années de suivi, a été de 11 % dans le groupe d'intervention et de 23 % dans le groupe témoin, soit une RRR de 58 % ($p < 0,001$). Cette protection a été observée alors que la perte de poids n'a été que relativement modérée, de 3 à 4 kg, mais la réduction de l'incidence du diabète a été directement associée au nombre de changements du style de vie réussis parmi ceux fixés comme objectifs au départ.

Dans la grande étude américaine "Diabetes Prevention Program" (13), les mesures hygiéno-diététiques avaient pour objectif d'entraîner une perte de poids d'au moins 7 %, en recourant à un régime à 1200-1800 kcal contenant 25 % de graisses et en recommandant la pratique d'au moins 150 min d'exercice physique par semaine. La perte de poids a été d'environ 6,5 kg après 6 mois dans le groupe d'intervention hygiéno-diététique ($n = 1079$) et d'approximativement 4 kg après 2 années de suivi, alors qu'elle a été quasi

nulle dans le groupe placebo ($n = 1082$). Après un suivi moyen de 2,8 années (1,8 à 4,6 ans), l'incidence de diabète a été de 11 % par an dans le groupe placebo et de 4,8 % par an dans le groupe hygiéno-diététique, soit une RRR de 58 % ($p < 0,001$). L'effet favorable des modifications du style de vie était particulièrement démonstratif chez les sujets de plus de 60 ans.

Pour obtenir un résultat aussi favorable, il faut cependant mettre sur pied des stratégies relativement intensives, certes possibles dans des essais cliniques d'envergure, mais sans doute beaucoup plus aléatoires en routine.

APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

Les approches pharmacologiques visent essentiellement à réduire le stress imposé à la cellule B. Plusieurs stratégies peuvent être considérées (8, 14) : 1) sensibiliser le foie à l'action de l'insuline (metformine); 2) réduire l'hyperglycémie post-prandiale et diminuer secondairement l'insulinorésistance (acarbose) 3) favoriser la perte pondérale, en particulier celle de la masse grasse abdominale (orlistat); 4) améliorer la sensibilité à l'insuline par une action vasculaire spécifique (inhibiteurs de l'angiotensine II); ou, enfin, 5) utiliser des sensibilisateurs périphériques à l'action de l'insuline comme les thiazolidinediones. D'autres approches sont possibles, mais ont été moins bien documentées jusqu'à présent et ne seront pas envisagées davantage dans le présent article (8) (tableau I).

1) Metformine

Dans le "Diabetes Prevention Program" (DPP), déjà décrit ci-dessus (13, 14), des sujets avec un IMC supérieur à 24 kg/m^2 et une diminution de la tolérance au glucose ont reçu, en double insu, de la metformine (2 x 850 mg par jour; $n = 1073$) ou un placebo ($n = 1082$). Après un suivi moyen de 2,8 années, l'incidence de diabète a été de 11 % par an dans le groupe placebo et de 7,8 % par an dans le groupe metformine, soit une RRR de 31 % ($p < 0,001$). Celle-ci est cependant moins importante que celle de 58 % obtenue avec les modifications du style de vie dans le même essai. La metformine s'est surtout montrée efficace chez les sujets jeunes (en dessous de 60 ans, et particulièrement de 25 à 44 ans), chez les sujets obèses (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ et surtout $> 36 \text{ kg/m}^2$) et chez les sujets dont la glycémie à jeun était la plus élevée à l'entrée dans l'étude (entre 110-126 mg/dl).

TABLEAU I. DIMINUTION DE L'INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 DANS LES GRANDES ÉTUDES D'INTERVENTION PAR DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES OU PAR DES APPROCHES PHARMACOLOGIQUES.

Type d'intervention	Etude clinique (référence)	Réduction du risque relatif (RRR)
<i>Mesures hygiéno-diététiques</i>		
Régime + exercice	Malmö study 1991 (10)	- 63 % (p < 0,003)
Régime + exercice	Da-Qing study 1997 (11)	- 42 % (p < 0,005)
Régime + exercice	Finnish DPS 2001 (12)	- 58 % (p < 0,001)
Régime + exercice	DPP 2002 (13)	- 58 % (p < 0,001)
<i>Approches pharmacologiques métaboliques</i>		
Metformine	DPP 2002 (13)	- 31 % (p < 0,001)
Acarbose	STOP-NIDDM 2002 (15)	- 24 % (p < 0,002)
Orlistat	XENDOS 2002 (21)	- 37 % (p < 0,01)
Troglitazone	TRIPOD 2002 (30)	- 55 % (p < 0,01)
<i>Approches pharmacologiques vasculaires</i>		
Captopril	CAPPP 1999 (24)	- 14 % (p < 0,05)
Ramipril	HOPE 2000, 2001 (23,25)	- 34 % (p < 0,001)
Lisinopril	ALLHAT 2002 (28)	- 30 % (p < 0,001)
Losartan	LIFE 2002 (26)	- 25 % (p < 0,001)
Candésartan	SCOPE 1999 (27)	- 22 % (NS)
<i>Etudes en cours</i>		
Nateglinide	NAVIGATOR	
Rosiglitazone	ADOPT, DREAM	
Insuline glargine	ORIGIN	
Ramipril	DREAM, ONTARGET/TRANSCEND	
Valsartan	NAVIGATOR	
Telmisartan	ONTARGET/TRANSCEND	

2) Acarbose

Le "STOP-NIDDM Trial" est une étude prospective randomisée, multicentrique réalisée au Canada et en Europe, comparant un traitement par acarbose (3 x 100 mg/jour, n = 682), un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales, et par placebo (n = 686) (14,15). Les patients avec excès pondéral (IMC moyen de 31 kg/m²) et diminution de la tolérance au glucose ont été suivis en moyenne 3,6 années en double insu. Il existe une diminution de 9 % du risque absolu de progression vers un diabète de type 2 avéré si l'on compare le groupe acarbose (41,8 %) et le groupe placebo (32,8 %). La RRR de développer un diabète avéré dans le groupe acarbose a été de 24 % (p = 0.0015). A l'inverse, davantage de sujets récupèrent une tolérance normale au glucose dans le groupe acarbose par rapport au groupe placebo. Comme nous l'avons discuté récemment (16), le mécanisme exact de cet effet protecteur reste mal précisé. Il pourrait passer par une diminution de la glucotoxicité lié à l'écrêtement des pics glycémiques post-prandiaux, amenant une certaine réduction de l'insulinorésistance et une épargne de la cellule B.

3) Orlistat

L'orlistat, un inhibiteur spécifique des lipases gastro-intestinales, a fait l'objet de plusieurs études spécifiques chez le patient obèse diabétique de type 2 : la perte de poids, même modérée, observée avec ce médicament s'accompagne

d'une diminution reproductible et significative du taux d'hémoglobine glyquée (17). L'orlistat pourrait également être utile pour la prévention du diabète de type 2 chez les sujets obèses à risque (18, 19), comme l'a montré récemment l'étude XENDOS ("XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects") dont nous avons rapporté en primeur les premiers résultats dans la rubrique "Info-congrès" de la revue (20). Il s'agit d'un essai clinique multicentrique suédois, randomisé, double aveugle, contrôlé *versus* placebo, mené en groupes parallèles sur une période de 4 années. Il avait pour but principal d'étudier l'efficacité de l'orlistat dans la prévention du diabète de type 2 chez des sujets obèses (IMC > 30 kg/m²) et ce, en comparaison avec les mesures hygiéno-diététiques seules. La perte de poids a été plus importante dans le groupe orlistat (n = 1640; - 6,9 kg) que dans le groupe placebo (n = 1637; - 4,1 kg; p < 0,001), et cette différence a été suffisante pour réduire significativement l'incidence cumulée de diabète de type 2 (6,2 % *versus* 9,0 %, p = 0,0032; RRR de 37,3 %). La différence a été particulièrement remarquable chez les sujets obèses avec diminution de la tolérance au glucose (21 % de la cohorte initiale), avec une réduction de la conversion vers le diabète de 28,8 % sous placebo à 18,8 % sous orlistat (p < 0,005), soit une RRR de 35 %. XENDOS est la première étude démontrant qu'un médicament actif dans le traitement de l'obésité, comme l'orlistat, est capable de réduire la progression vers le diabète de type 2 de façon plus marquée que les seules mesures hygiéno-diététiques.

4) Inhibiteurs de l'angiotensine II

Nous avons discuté récemment les arguments en faveur d'un effet de prévention du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine (21). Cet effet protecteur passe sans doute par une amélioration de la sensibilité à l'insuline résultant de l'activité vasculaire des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs AT1, activité susceptible d'améliorer la microcirculation, en particulier dans le muscle squelettique (22). Quatre essais cliniques ont déjà rapporté des résultats concordants montrant que l'inhibition du système rénine-angiotensine diminue le risque de développer un diabète de type 2 chez des patients à risque vasculaire, en particulier hypertendus : l'étude CAPPP avec le captopril (- 14 %, p = 0,039) (24), l'étude HOPE avec le ramipril (- 34 %, p < 0,001) (22, 24), l'étude LIFE avec le losartan (- 25 %, p < 0,001) (25) et l'étude SCOPE avec le candésartan (- 22

%, seul essai où la différence n'atteignait pas le seuil de la signification statistique) (26). Les résultats de ces études peuvent cependant être critiqués soit en raison d'une randomisation imparfaite, soit en raison du fait qu'il s'agissait d'un critère d'évaluation secondaire ou d'une sous-analyse *a posteriori*. Dans l'étude ALLHAT récemment discutée dans la revue (27), l'incidence cumulée de diabète lors d'un suivi de 4 années a été de 8,1 % sous lisinopril comparée à 11,6 % sous chlorthalidone, un thiazide pris comme référence, soit une RRR significative de l'ordre de 30 % par rapport au groupe diurétique (dans cette étude, l'amlodipine a donné un risque absolu intermédiaire de 9,8 %). Trois grandes études prospectives contrôlées, randomisées en double insu, avec comme critère d'évaluation la prévention du diabète de type 2 chez les patients à risque, viennent de débiter : l'étude DREAM ("Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications") avec le ramipril sur 4.000 patients, l'étude NAVIGATOR ("Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research") avec le valsartan sur 9.150 patients et l'étude "ON TARGET/TRANSCEND" avec le telmisartan et le ramipril sur 28.000 patients. L'ampleur de ces études démontre le grand intérêt porté par l'industrie pharmaceutique sur cette modalité d'intervention, certes originale, mais prometteuse.

5) Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones améliorent la sensibilité à l'insuline, principalement dans les muscles squelettiques et, dans une moindre mesure, dans le foie (28). Comme l'insulinorésistance est une anomalie précoce dans l'histoire naturelle du diabète de type 2, principalement en présence d'un excès pondéral, et participe probablement à l'épuisement progressif de l'insulinosécrétion, le recours à l'utilisation d'un insulinosensibilisateur paraît une approche logique pour ralentir la progression vers ce type de diabète. Dans le "Diabetes Prevention Program" déjà mentionné (13), outre l'utilisation de la metformine, il avait été prévu de traiter un sous-groupe de patients par la troglitazone. Ce bras de traitement a cependant dû être interrompu prématurément en raison de l'hépatotoxicité de cette molécule, par ailleurs retirée du marché depuis lors. Une étude plus limitée réalisée chez des femmes hispano-américaines avec antécédents de diabète gestationnel a montré que la troglitazone était capable de réduire la progression ultérieure vers un diabète de type 2. Après un suivi médian de 30 mois, l'incidence annuelle de diabète a été de 5,4 % chez les

femmes traitées par troglitazone ($n = 133$) et de 12,1 % chez les femmes ayant reçu un placebo ($n = 133$), soit une RRR de 55 % ($p < 0,01$) (29). L'effet protecteur était associé à une préservation de la fonction de la cellule B et, selon les auteurs, pourrait résulter de la réduction de la demande insulinosécrétoire imposée à la cellule B du fait de l'insulinorésistance. Fait remarquable, cet effet positif persistait 8 mois après l'arrêt du traitement par la thiazolidinedione. Deux grandes études prospectives multicentriques viennent de démarrer pour vérifier cet effet de prévention du diabète de type 2 avec la rosiglitazone (Avandia®) : l'étude ADOPT ("A Diabetes Outcomes and Progression Trial") et l'étude DREAM ("Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications").

CONCLUSION

Compte tenu de l'importance de l'épidémiologie de l'obésité et du diabète de type 2, il ne fait aucun doute que les mesures de prévention du diabète de type 2 doivent privilégier les mesures hygiéno-diététiques en première intention. Cette option paraît évidente au vu de l'importance de la population cible et de l'efficacité démontrée de cette approche lorsqu'elle est bien appliquée. Il faut cependant signaler que dans les différentes études ayant démontré un remarquable effet protecteur des modifications du style de vie portant sur l'alimentation et l'activité physique, les sujets étaient soumis à une surveillance clinique particulièrement intensive. Il faut donc craindre que les résultats soient moins spectaculaires si les sujets reçoivent uniquement des conseils appropriés, sans prise en charge rigoureuse comme c'est souvent le cas dans la pratique quotidienne en dehors de la rigueur du suivi des essais cliniques. Par ailleurs, on peut s'attendre également à une diminution progressive de l'observance de ces mesures hygiéno-diététiques avec le temps. Le recours à des approches pharmacologiques pourrait alors représenter une alternative et être envisagé pour prévenir l'évolution vers le diabète de type 2 chez les sujets à haut risque, notamment ceux ayant une histoire familiale et une diminution de la tolérance au glucose. Il faut cependant tenir compte également de l'observance thérapeutique imparfaite vis-à-vis de tout médicament prescrit à titre préventif chez des sujets asymptomatiques, de la durée prolongée obligatoire de ce type de prévention pharmacologique, des manifestations indésirables susceptibles d'être observées avec le médicament utilisé, enfin du coût de l'intervention pharmacologique. Par ailleurs, dans toutes les études contrôlées publiées, les

sujets soumis à un traitement médicamenteux recevaient également des conseils pour modifier leur style de vie. Enfin, pour conclure, rappelons qu'à ce jour, aucun médicament parmi ceux mentionnés dans cette revue n'a reçu l'indication officielle de "prévention du diabète de type 2". On doit donc considérer cette alternative pharmacologique comme prometteuse, mais encore prématurée pour une éventuelle application d'emblée en pratique clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO Study Group.— *Prevention of diabetes mellitus : report of WHO study group*. WHO Tech Rep Ser, 1994, 844, 1-100.
2. Scheen AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
3. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
4. Donnelly R, Garber A (Eds).— Progression of type 2 diabetes - inevitable or preventable ? *Diab Obes Metab*, 2001, **3** (Suppl 1), S1-S43.
5. Leahy JL.— The 2000s - decade of prevention. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 2002, **9**, 127-129.
6. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases.— The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 742-749.
7. Scheen AJ.— Prévention du diabète de type 2 chez le sujet avec excès pondéral et diminution de la tolérance au glucose : efficacité des mesures hygiéno-diététiques. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 463-465.
8. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Jandrain BJ.— Approches pharmacologiques de prévention du diabète de type 2. *Med Hyg*, 2002, **60**, 1480-1484.
9. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.— Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes in women. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 790-797.
10. Eriksson KF, Lindgarde F. — Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise : the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, 1991, **34**, 891-898.
11. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al.— Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance : the Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 537-544.
12. Tuomilehto J, Lindström J, Ericksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med*, 2001, **344**, 1343-1350.
13. Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
14. Scheen AJ.— Prévention pharmacologique de la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers le diabète de type 2 : effets favorables de la metformine et de l'acarbose. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 727-730.
15. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group.— Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2072-2077.
16. Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes with α -glucosidase inhibitors. *Drugs*, 2003, in press.
17. Scheen AJ, Ernest Ph.— Antiobesity treatment in type 2 diabetes : results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diab Metab*, 2002, **28**, 437-445.
18. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al.— Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 1321-1326.
19. Keating GM, Jarvis B.— Orlistat. In the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2001, **61**, 2107-2119.
20. Scheen AJ.— Prévention du diabète de type 2 chez le sujet obèse : premiers résultats avec l'orlistat dans l'étude XENDOS. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 617-621.
21. Scheen AJ.— Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 449-452.
22. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al.— Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*, 2001, **286**, 1882-1885.
23. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.— Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 611-616.
24. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
25. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE study group.— Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
26. Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al.— Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press*, 1999, **8**, 177-183.
27. Scheen AJ, Krzesinski J-M.— Quel antihypertenseur en première intention ? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
28. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ.— Les thiazolidinediones. In : *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1999, 213-229.
29. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al.— Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 2002, **51**, 2796-2803.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1